

# **Síndrome Apneia Obstrutiva do Sono e Doença Cardiovascular**

**Ana Isabel Ferreira Pacheco**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2016

# **Síndrome Apneia Obstrutiva do Sono e Doença Cardiovascular**

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina  
submetida ao Instituto Ciências Biomédicas de Abel Salazar da  
Universidade do Porto

**Aluno:** Ana Isabel Ferreira Pacheco

Aluna do 6º Ano Mestrado Integrado em Medicina

Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto, Portugal

**Orientadora:** Dra. Maria Sofia Nogueira Ribeiro e Freitas Cabral

Assistente Graduado de Cardiologia, Professor Auxiliar Convidado

Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar do Porto; Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

## **Agradecimentos**

À Dra. Sofia Cabral agradeço pela disponibilidade e pelas pertinentes orientações durante todo o trabalho.

# Índice

<b>Índice</b>	<b>1</b>
<b>Resumo</b>	<b>2</b>
<b>Abstract</b>	<b>3</b>
<b>Lista de Abreviaturas</b>	<b>4</b>
<b>Introdução</b>	<b>5</b>
<b>Métodos</b>	<b>6</b>
<b>Desenvolvimento</b>	<b>7</b>
1. <i>Definição</i>	7
2. <i>Fisiopatologia</i>	9
2.1. Alterações Autonómicas	10
2.2. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona	11
2.3. Disfunção endotelial	12
2.4. Inflamação	13
3. <i>Manifestações Clínicas</i>	15
3.1. Síndrome Metabólico	15
3.2. Insuficiência Cardíaca	19
3.3. Arritmias Cardíacas	20
3.4. Doença Coronária	23
4. <i>Impacto do Tratamento</i>	26
4.1. Impacto nas manifestações clínicas	27
<b>Conclusão</b>	<b>30</b>
<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>31</b>

## Resumo

**Introdução:** A prevalência da síndrome de apneia obstrutiva do sono, que tem apresentado uma tendência crescente, é de 6% nos homens e 4% nas mulheres. Esta síndrome tem, por si só, grande impacto sobre a qualidade de vida, mas as consequências sobre o coração e sistema circulatório levam a que esteja associada a elevada morbi-mortalidade.

**Objetivos:** Revisão da literatura sobre o risco cardiovascular associado à síndrome de apneia obstrutiva do sono, com uma abordagem aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, às patologias cardiovasculares relacionadas e à influência do tratamento desta síndrome sobre o risco cardiovascular.

**Desenvolvimento:** A síndrome de apneia obstrutiva do sono caracteriza-se por um colapso recorrente parcial (hipopneia) ou total (apneia) da via aérea superior, levando a esforços inspiratórios não efetivos. Os episódios de oclusão da via aérea provocam hipoxemia aguda, hipercapnia aguda e geração abrupta de pressão intratorácica negativa. Estas alterações sistêmicas despoletam mecanismos patológicos que têm implicações no sistema cardiovascular, nomeadamente alterações autonómicas, alterações do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, disfunção endotelial e inflamação sistémica. Este impacto reflete-se no aumento da incidência de síndrome metabólico, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, distúrbios do ritmo cardíaco e doença coronária.

**Conclusão:** A relação entre síndrome de apneia obstrutiva do sono e risco cardiovascular é muito complexa e difícil de demonstrar, mas existe muita evidência que o comprova. São conhecidos vários mecanismos da fisiopatologia subjacente, descritos nesta revisão, no entanto são necessários mais estudos dado persistirem algumas lacunas e controvérsias.

**Palavras-chave:** síndrome apneia obstrutiva sono, doença cardiovascular.

## Abstract

**Introduction:** The prevalence of obstructive sleep apnea syndrome, which has shown an increasing trend, is 6% in men and 4% in women. This syndrome has, in itself, a great impact on quality of life, but the consequences on the heart and circulatory system leads to high morbidity and mortality.

**Objectives:** Review of the literature on the cardiovascular risk associated with obstructive sleep apnea syndrome, with an approach to the pathophysiological mechanisms involved, the related conditions and the influence of treatment of this syndrome on cardiovascular risk.

**Development:** Obstructive sleep apnea syndrome is characterized by recurrent partial collapse (hypopnea) or complete (apnea) of the upper airway, leading to ineffective inspiratory efforts. The airway occlusion episodes cause acute hypoxemia, hypercapnia and acute abrupt generation of negative intrathoracic pressure. These changes trigger systemic pathological mechanisms that have implications on the cardiovascular system, including autonomic changes, changes of the Renin-Angiotensin-Aldosterone system, systemic inflammation and endothelial dysfunction. This impact is reflected in the increased incidence of metabolic syndrome, hypertension, heart failure, heart rhythm disturbances and coronary disease.

**Conclusion:** The relationship between obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular risk is very complex and difficult to prove, but there is much evidence connecting these two entities. Several underlying pathophysiology mechanisms are known, which are addressed in this review, but more studies are needed given the existence of some gaps and controversy.

**Keywords:** obstructive sleep apnea syndrome, cardiovascular disease.

## **Lista de Abreviaturas**

SAOS – Síndrome apneia obstrutiva do sono  
CPAP- Pressão positiva contínua na via aérea  
AOS – Apneia obstrutiva do Sono  
AHI - Índice apneia/hipopneia  
SNS - Sistema nervoso simpático  
RAA - Renina-Angiotensina-Aldosterona  
VFC - Variabilidade da frequência cardíaca  
HIC - Hipóxia intermitente crônica  
DMF - Dilatação mediada pelo fluxo  
ON – Óxido nítrico  
eNOS - Sintase de óxido nítrico endotelial  
ADMA- Dimetilarginina  
YKL-40 - Proteína 1 tipo quitinase 3  
PCR - Proteína C Reativa  
NF-kB - Fator nuclear kappa B  
TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral  $\alpha$   
IL – Interleucina  
GLUT - Transportador da glucose  
LDL - Lipoproteína de baixa densidade  
HDL - Lipoproteína de alta densidade  
LPL - Lipoproteína lipase  
PON1 - Paraoxonase-1  
HTA - Hipertensão arterial  
PA - Pressão arterial  
IC – Insuficiência Cardíaca  
HTP - Hipertensão pulmonar  
FA - Fibrilação auricular  
DC - Doença coronária  
EAM - Enfarte agudo do miocárdio

## Introdução

Existem dois tipos de síndromes de apneia do sono, a central e a obstrutiva (SAOS).(1) A primeira deve-se a uma diminuição do esforço ventilatório de origem central, enquanto a segunda resulta de uma obstrução intermitente da via aérea tornando-a não patente.(1, 2) Neste trabalho o objetivo é abordar apenas a síndrome de apneia obstrutiva do sono no contexto das doenças cardiovasculares associadas.

A prevalência de SAOS, que tem apresentado uma tendência crescente, é de 6% nos homens e 4% nas mulheres.(3) Uma maior eficácia diagnóstica a par do incremento das condições que lhe estão associadas, como é o caso da obesidade, contribuem para o reconhecimento crescente desta entidade.(3)

A SAOS tem, por si só, grande impacto sobre a qualidade de vida, mas as consequências sobre o coração e sistema circulatório levam a que esteja associada a elevada morbimortalidade.(4)

Há mais de 40 anos que a relação entre SAOS e o risco cardiovascular tem sido estudada com evidência cada vez mais forte dos fatores que lhe estão associados.(5) Vários estudos provaram, após exclusão de variáveis confundidoras como idade, sexo, raça, tabagismo, índice de massa corporal, diabetes, dislipidemia e hipertensão, que a SAOS é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares.(6-8) Para além disso, foi demonstrado que quanto mais grave a apneia maior o risco cardiovascular, e que existe um efeito benéfico do tratamento com ventilação não invasiva (na forma de CPAP - pressão positiva contínua na via aérea) nesse risco.(7)

Neste trabalho, é proposto fazer uma revisão da literatura sobre o risco cardiovascular associado à SAOS. Pretende-se fazer uma abordagem aos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, às patologias relacionadas e à influência do tratamento desta síndrome sobre o risco cardiovascular.



## Métodos

Procedeu-se a revisão bibliográfica através da pesquisa na base de dados eletrónica Pubmed, usando os seguintes termos MeSH (*Medical Subject Heading*): “*obstructive apnea and cardiovascular disease*”, “*obstructive apnea and autonomic system*”, “*obstructive apnea and renin*”, “*obstructive apnea and endothelial dysfunction*”, “*obstructive apnea and inflammation*”, “*obstructive apnea and glucose metabolism*”, “*obstructive apnea and lipid metabolism*”, “*obstructive apnea and hypertension*”, “*obstructive apnea and heart failure*”, “*obstructive apnea and arrhythmia*”, “*obstructive apnea and coronary disease*” e “*obstructive apnea and treatment*”, com pesquisa por nomes de autores e artigos, sem restrição pelo tipo ou ano de publicação, mas sendo dada preferência aos estudos mais relevantes, mais recentes (desde 2014 até 2016) e provenientes de fontes com maior fator de impacto. Também outros artigos foram incluídos indiretamente a partir das referências dos que foram selecionados na pesquisa inicial. Só artigos com acesso a texto completo foram objetos de seleção.

# Desenvolvimento

## 1. Definição

A apneia obstrutiva do sono (AOS) caracteriza-se por um colapso recorrente parcial (hipopneia) ou total (apneia) da via aérea superior, levando a esforços inspiratórios não efetivos.(6, 9) O colapso ocorre na parte posterior da língua, na úvula e palato mole.(5) O evento de apneia termina com o despertar noturno, que muitas vezes não é percebido pelo doente.(5)

Esta condição leva a vários sintomas de que se destacam excessiva sonolência diurna, insónia, despertares recorrentes durante a noite, cefaleias matinais, depressão, irritação, ansiedade, disfunção neuro-cognitiva, dificuldades de concentração, dispneia noturna, nictúria e disfunção erétil que caracterizam a SAOS.(5, 6, 9, 10) O mais comum e também considerado mais importante pelo impacto na vida do doente é a sonolência diurna.(3)

O rastreio de SAOS pode ser feito através do Questionário de Berlim, e a avaliação da sonolência diurna pode ser feita através da Escala de Sono de Epworth.(5, 11) No entanto, o diagnóstico final habitualmente requer um estudo com polisomnografia.(5)

Quadro 1. Questionário de Berlim, retirado de Vaz et al (11)

<b>Categoria 1:</b> 1. Ressoa? a. Sim b. Não c. Não sei  <i>Se ressona:</i>  2. O seu ressonar é: a. Ligeiramente mais alto do que a sua respiração b. Tão alto como quando fala c. Mais alto do que quando fala d. Tão alto que pode ser ouvido noutras divisões da casa  3. Com que frequência ressona? a. Quase todos os dias b. 3-4 vezes por semana c. 1-2 vezes por semana d. 1-2 vezes por mês e. Nunca ou quase nunca  4. O seu ressonar alguma vez incomodou outras pessoas? a. Sim b. Não c. Não sei  5. Alguma pessoa notou que parava de respirar durante o sono? a. Quase todos os dias b. 3-4 vezes por semana c. 1-2 vezes por semana d. 1-2 vezes por mês e. Nunca ou quase nunca	<b>Categoria 2</b> 6. Com que frequência se sente cansado ou fatigado depois de uma noite de sono? a. Quase todos os dias b. 3-4 vezes por semana c. 1-2 vezes por semana d. 1-2 vezes por mês e. Nunca ou quase nunca  7. Durante o dia, sente-se cansado, fatigado ou sem capacidade para o enfrentar? a. Quase todos os dias b. 3-4 vezes por semana c. 1-2 vezes por semana d. 1-2 vezes por mês e. Nunca ou quase nunca  8. Alguma vez “passou pelas brasas” ou adormeceu enquanto guiava? a. Sim b. Não  <i>Se respondeu sim</i>  9. Com que frequência é que isso ocorre? a. Quase todos os dias b. 3-4 vezes por semana c. 1-2 vezes por semana d. 1-2 vezes por mês e. Nunca ou quase nunca  <b>Categoria 3</b> 10. Tem tensão arterial alta? a. Sim b. Não c. Não sei
--	---

A severidade da doença é determinada pelo número de eventos respiratórios por hora de sono [índice apneia/hipopneia (AHI)], e o número e severidade das dessaturações.(9) Desta forma, é considerada ligeira quando AHI entre 5-15 por hora, moderada quando AHI 15-30/h e severa quando AHI > 30/h. (9)

O desenvolvimento de SAOS relaciona-se com o género, sendo mais frequente no sexo masculino, com a idade, aumentando a prevalência com o aumento da idade, e com o peso, sendo a obesidade considerada um risco major.(3)

Os fatores de risco são vários nomeadamente: a) variantes anatómicas como tamanho da mandíbula, posição do osso hióide, hipertrofia amigdalina; b) obesidade e adiposidade abdominal (os obesos têm mais deposição de gordura à volta da faringe estreitando a via aérea, e têm menores volumes pulmonares); c) redução do tônus neuromuscular por exemplo devido a álcool, fármacos sedativos e hipnóticos.(10)

## 2. Fisiopatologia

A SAOS é uma doença complexa na qual estão envolvidos vários mecanismos patológicos relacionados com os episódios de oclusão da via aérea que têm implicações no sistema cardiovascular, nomeadamente hipoxemia aguda, hipercapnia aguda e geração abrupta de pressão intratorácica negativa, que pode atingir valores tão baixos quanto -60mmHg.(5, 9, 12)

Os despertares noturnos breves são um mecanismo protetor da asfixia, no entanto provocam fragmentação do sono que por si só também tem consequências nefastas a vários níveis.

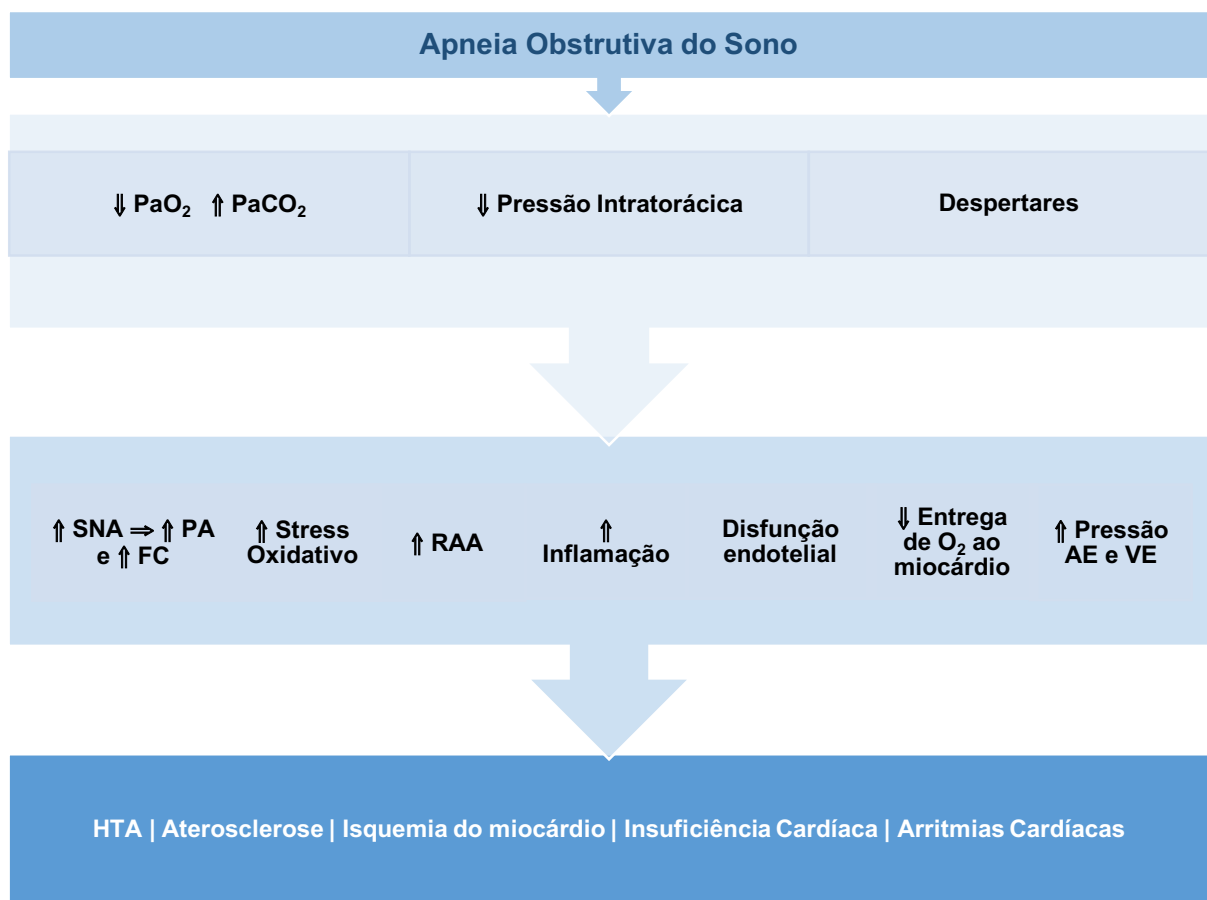


Figura 1. Consequências agudas e crônicas da apneia obstrutiva do sono. PaO<sub>2</sub>, pressão arterial de oxigénio; PaCO<sub>2</sub>, pressão arterial de dióxido de carbono; SNA, sistema nervoso simpático; FC, frequência cardíaca; PA, pressão arterial; RAA, Sistema Renina-angiotensina-aldosterona; AE, aurícula esquerda; VE, ventrículo esquerdo. Adaptado de Floras et al (12)

## 2.1. Alterações Autonómicas

Vários estudos demonstraram haver modulação autonómica com maior ativação simpática e menor ativação parassimpática em doentes com SAOS, e que a inibição parassimpática é tanto maior quanto mais grave o AHI.(12-14)

A ativação simpática é considerada um mecanismo patogénico major para a doença cardiovascular e o principal desencadeador parece ser a hipóxia.(15) Durante os episódios de apneia ocorre dessaturação da oxi-hemoglobina que provoca ativação do sistema nervoso simpático (SNS) por ser, em conjunto com a hipercapnia, um potente estimulador quimio-reflexo no corpo carotídeo para a descarga eferente simpática.(5, 12, 15)

O corpo carotídeo é composto por células tipo I – células glómicas quimio-sensíveis e por células tipo II – células de sustentação. As primeiras estão em contacto com os terminais nervosos dos neurónios ganglionares petrosos, e as segundas estão em contacto com uma densa rede capilar.(16) Desta forma, estímulos químicos provenientes do sangue, como hipóxia e hipercapnia, facilmente chegam por difusão às células quimio-sensíveis.(16) As células tipo I de seguida fazem a quimio-transdução dos estímulos através da síntese e libertação de neurotransmissores como acetilcolina, ATP e catecolaminas, e neuromoduladores como neuropeptídeos e adenosina.(16)

A hipóxia é essencial mas no estudo de Palma et al (2014) foi demonstrado que esta só é o principal modulador do sistema nervoso autónomo numa fase mais tardia, sendo que numa fase inicial a apneia tem o papel principal ao provocar diminuição do tónus parassimpático, provavelmente através de recetores de estiramento pulmonares, sendo responsável pelas alterações autonómicas mais súbitas.(17)

Também a inflamação sistémica e a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), que como está descrito mais adiante ocorrem na SAOS, estimulam o corpo carotídeo através de recetores para a angiotensina nas células tipo I e recetores para citocinas pró-inflamatórias nas células tipo I, células tipo II e células vasculares do corpo carotídeo.(16) Em situações de hipóxia, está demonstrado haver aumento da expressão desses recetores e também haver produção local de péptidos vasoativos (como angiotensina e citocinas) no corpo carotídeo que funcionam como sinalizadores autócrinos/parácrinos.(16) Esta desregulação associada aos despertares noturnos que sucedem o evento de apneia, estimulam o sistema nervoso simpático.(5, 16)

Concomitantemente à ativação simpática, parece ocorrer uma diminuição da sensibilidade do reflexo baroreceptor espontâneo, principalmente a longo prazo, provocando sustentação da desregulação autonómica alterada durante o dia.(6)

A estimulação do SNS provoca vasoconstrição periférica, altera a modulação do músculo cardíaco e modifica a variabilidade da frequência cardíaca (VFC).(5, 6)

Concluindo, a evidência disponível permite então afirmar que na SAOS existe uma ativação do SNS e são conhecidos os mecanismos pelos quais ocorre, nomeadamente a hipóxia, apneia, inflamação, sistema RAA e despertares noturnos.

As descargas eferentes para o músculo esquelético inerentes à estimulação simpática associada a esta síndrome podem mitigar a sonolência diurna que o caracteriza e sendo este um dos sintomas de alerta, a sua ausência pode atrasar o diagnóstico.(12)

## **2.2. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona**

Existe evidência crescente de uma importante ativação do sistema RAA na SAOS, com estudos a mostrar a ocorrência de aumento da atividade da renina, de níveis elevados de aldosterona e angiotensina II, e de diminuição dos níveis destas hormonas com a terapêutica da SAOS.(5, 18) Para além disso, tal como Nishijima et al (2014) mostraram, a estimulação deste eixo endócrino relaciona-se com a gravidade do AHI.(19)

Estudos mostram que a hipóxia intermitente crónica (HIC) e o sistema nervoso simpático em conjunto estimulam a libertação de renina pelas células justaglomerulares no rim, e consequentemente ativam o sistema RAA.(5, 12) Mas, o papel da hipóxia está envolto em elevada discórdia.

Linz et al (2014) observaram em modelo animal (suínos) que a desnervação simpática renal atenua as alterações neurohumorais, e como com este procedimento não há melhoria da hipóxia e hipercapnia, sugeriram que as alterações hemodinâmicas se devem principalmente ao SNA, tendo as alterações dos gases no sangue uma menor influência.(20) Já Zalucky et al (2015) mostraram que a longo prazo a hipóxia parece ter implicações mais significativas porque os episódios repetitivos de hipoxemia provocam lesão renal acabando por levar a fibrose tubulointersticial e a um desequilíbrio sustentado do sistema RAA.(21) Todavia um estudo recente de Lykouras et al (2015), ainda que com uma amostra pequena, mostrou que a hipóxia crónica intermitente não provoca alterações no sistema RAA.(22)

Neste mesmo estudo, Linz et al (2014) também observaram que o aumento da aldosterona não está apenas associada à ativação do sistema RAA uma vez que os seus níveis aumentam primeiro do que os níveis de renina, provavelmente devido a uma estimulação direta das suprarrenais.(20)

Assim sendo, apesar de demonstrada e provada a ativação do sistema RAA em doentes com SAOS, ainda muito falta saber em relação aos mecanismos subjacentes. O SNA parece ser essencial, já o papel da hipóxia ainda é discutível, sendo necessários mais estudos.

### **2.3. Disfunção endotelial**

A disfunção endotelial traduz-se por uma redução da vasodilatação, por um estado pró inflamatório e por propriedades pró-trombóticas e é por isso um fator de risco cardiovascular comportando-se como precursor para a aterosclerose e hipertensão.(23, 24)

A avaliação da função endotelial pode ser feita através da análise da dilatação mediada pelo fluxo (DMF), medição da espessura da média e íntima das artérias, número de células progenitoras endoteliais em circulação e fatores de crescimento endotelial.(24) Usando estes métodos, vários estudos têm mostrado que a SAOS é uma fator de risco independente para a disfunção endotelial, estando presente nestes doentes mesmo antes da doença cardiovascular clinicamente evidente.(6, 12, 15, 25)

O óxido nítrico (ON) tem um papel determinante para o bom funcionamento vascular, em larga medida por ser o vasodilatador principal responsável pela vasodilatação dependente do endotélio, mas também por possuir funções adicionais como inibidor da agregação plaquetária e da expressão de moléculas de adesão.(15)

Na SAOS a HIC provoca stress oxidativo que tem um papel importante no desenvolvimento de disfunção endotelial uma vez que leva à diminuição de ON.(15) Num estado de stress oxidativo aumentam os níveis de superóxido que interage com o ON inibindo-o, há maior degradação do cofator da sintase de óxido nítrico endotelial (eNOS), e há diminuição da atividade da enzima dimetilarginina dimetilaminohidrolase, com consequentemente aumento do ADMA (dimetilarginina) - inibidor do cofator da eNOS.(15)

Nos doentes com SAOS existe também evidência de redução de substâncias protetoras anti-oxidantes, como a glutathione e vitaminas A, C e E, de atividade diminuída de enzimas anti-oxidantes como a superóxido dismutase e catalase, bem como de aumento de outras substâncias que parecem ser prejudiciais para o endotélio nomeadamente endocano e YKL-40 (proteína 1 tipo quitinase 3).(15, 26, 27)

A hipóxia estimula também a libertação de endotelina (potente vasoconstritor derivado do endotélio) e de fator de crescimento endotelial vascular, bem como prejudica os mecanismos de reparação vascular.(15, 23)

A inflamação, também envolvida na patofisiologia da SAOS como descrito mais adiante, parece também estar envolvida na disfunção endotelial.(28) Kanbay et al (2015) mostraram que os níveis de Proteína C Reativa (PCR) e principalmente de pentraxin-3 estão elevados em doentes com SAOS e que se relacionam com a disfunção da DMF.(28) Ambas as substâncias são marcadores inflamatórios, mas os níveis de pentraxina-3 tiveram maior correlação provavelmente por serem libertados pelas células endoteliais, tornando-os um marcador mais específico de disfunção endotelial do que a PCR que é libertada pelo fígado e macrófagos em resposta à inflamação sistêmica.(28)

Concluindo, a evidência demonstra que a SAOS se apresenta como uma predisposição para a disfunção endotelial, tendo o stress oxidativo e o ON papéis essenciais, através de mecanismos fisiopatológicos conhecidos. Revela também a influência de outros fatores como o efeito direto da hipóxia no endotélio e a inflamação. Fica por explicar o mecanismo subjacente ao aparecimento de certas substâncias prejudiciais como o endocano e à redução de certas substâncias protetoras como a vit A.

A acompanhar a disfunção endotelial, alguns estudos, ainda que limitados, têm também demonstrado hipercoagulabilidade em doentes com SAOS ao revelarem aumento de fibrinogénio, ativação plaquetária, fatores da coagulação ativados e outros marcadores trombóticos.(5, 29)

## **2.4. Inflamação**

Na SAOS, os ciclos de hipóxia, por si só, e o concomitante stress oxidativo, pela disfunção endotelial que provoca, estimulam a inflamação.(29-32) Isto ocorre através de: a) aumento dos níveis circulantes de moléculas de adesão (por exemplo molécula de adesão vascular-1 e L-seletina) que provocam migração e ativação de leucócitos; b) ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB) que é um fator de transcrição envolvido na resposta inflamatória; c) promoção da libertação de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas 8 (IL-8) e 6 (IL-6); d) ativação da cascata do complemento; e) diminuição de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10.(29-32)

Para além disto, na SAOS, os leucócitos apresentam maior libertação de anião superóxido devido a uma maior ativação da oxidase NADPH, fortalecendo ainda mais o stress oxidativo e disfunção endotelial com consequente aumento da inflamação.(15)



Gaines et al (2015) estudaram as diferenças de género na resposta inflamatória em doentes com SAOS e detetaram que os homens comparados com as mulheres apresentam uma resposta inflamatória mais severa, e associaram esta observação ao facto dos homens apresentarem maior percentagem de gordura visceral que é metabolicamente mais ativa e pró-inflamatória.(33)

A PCR, como marcador inflamatório, revelou-se um preditor de gravidade do índice AHI e de risco cardiovascular em vários estudos, no entanto Korkmaz et al (2015) demonstraram que a PCR e a VS não são bons marcadores de inflamação nestes doentes.(33-35) Uma boa notícia é que estão em estudo novos marcadores inflamatórios que se espera serem mais úteis na caracterização da inflamação na SAOS, nomeadamente pentraxina-3, nesfatina-1, YKL-40, GPR 120 (recetor acoplado a proteína G), PLR (rácio linfócitos-plaquetas), entre outros.(31)

A inflamação é um importante contribuidor para a iniciação e desenvolvimento de aterosclerose e moléculas como a PCR e a IL-6 têm sido identificadas como fatores de risco para doença cardiovascular.(30, 31) Para além disso, a inflamação parece contribuir para o aparecimento dos sintomas na SAOS. Andaku et al (2015) no seu estudo mostraram estar relacionada com a sonolência diurna podendo esta até ser considerada um marcador de inflamação.(35)

Em suma, a evidência corrobora o estabelecimento de uma relação entre SAOS e inflamação com mecanismos bem conhecidos envolvendo a hipóxia e o stress oxidativo. Como lacuna neste tópico destaca-se a necessidade de encontrar marcadores inflamatórios mais discriminativos para este grupo específico de doentes.

### 3. Manifestações Clínicas

#### 3.1. Síndrome Metabólico

O síndrome metabólico consiste numa compilação de fatores de risco cardiovasculares, nomeadamente obesidade, alterações do metabolismo da glicose, dislipidemia e hipertensão arterial.(36) A obesidade é um fator de risco major para a SAOS e não uma consequência pelo que neste trabalho esta só irá ser abordada como potencial fator confundidor no risco cardiovascular.(37)

É frequente doentes com SAOS apresentarem síndrome metabólico, no entanto os mecanismos patofisiológicos não são completamente compreendidos. Wu et al (2015) mostraram no seu estudo uma relação entre SAOS e síndrome metabólico independente da obesidade.(38) O mecanismo mais provável é tratar-se de um processo multifatorial envolvendo a inflamação, o sistema nervoso autónomo, o stress oxidativo e a hipóxia.(39, 40)

##### 3.1.1 *Metabolismo da glicose*

Os doentes com alterações do metabolismo da glucose apresentam grande prevalência de SAOS. Por outro lado, os doentes com SAOS têm risco aumentado de diabetes e na presença desta associa-se a um mau controlo da glicemia.(41, 42)

O estado pró-inflamatório destes doentes, com aumento de citocinas como IL-6 e TNF— $\alpha$  e diminuição dos níveis de adiponectina (hormona que aumenta a sensibilidade à insulina), está associado à resistência à insulina.(29, 43) O TNF— $\alpha$  provoca a fosforilação dos substratos do recetor da insulina intracelular afetando a resposta à insulina nas células.(40) Também a diminuição de citocinas anti-inflamatórias parece ter efeitos no metabolismo. Leon-Cabrera et al (2015) mostraram que a diminuição dos níveis de IL-10 se relaciona com a gravidade da SAOS e com os níveis de hiperinsulinemia e resistência à insulina.(44)

A obesidade está muito associada à SAOS e doentes obesos têm elevada quantidade de tecido adiposo branco (tecido endocrinamente ativo devido às adipocinas) metabolicamente disfuncionante devido a infiltrados de macrófagos e outras células como linfócitos T e mastócitos.(39) A libertação de citocinas e óxido nítrico daí decorrente promove a resistência à insulina da obesidade.(39) O estado pró-inflamatório da SAOS estimula ainda mais este processo como demonstrado por Yadav et al (2014) que mostraram que em doentes obesos a marcação de TNF— $\alpha$  era tanto maior no tecido adiposo quanto mais severa fosse a SAOS.(45)

A ativação simpática provoca inibição mediada por catecolaminas da secreção de insulina ao ativar recetores  $\alpha 2$  adrenérgicos nas células  $\beta$  pancreáticas e altera a sensibilidade dos tecidos a esta hormona.(29, 39) Para além disso, as catecolaminas também estimulam ao nível do fígado a secreção de glucose, ativam a glucogenólise e promovem gluconeogénese.(40)

O stress oxidativo provoca alterações no metabolismo da glucose.(39) Elevados níveis de peróxido de hidrogénio inibem a atividade da insulina por mecanismos ainda pouco claros, mas segundo algumas teorias incluem uma inadequada fosforilação dos recetores, alteração da sinalização, diminuição da transcrição de GLUT-4 (transportador da glucose) e lesão das células  $\beta$  pancreáticas.(40)

A hipóxia promove o fator 1 induzido pela hipóxia (HIF), e este inibe a sinalização da insulina ao diminuir a expressão de GLUT-4 e altera o transporte de glucose nos adipócitos ao aumentar o transportador GLUT-1.(39, 40) Wang et al (2015) usando ratos como modelos mostraram que a HIC provoca diminuição da expressão de GLUT-4 tanto a nível do mRNA como a nível da proteína.(46)

Nestes doentes estão também descritos níveis aumentados de cortisol e hormona do crescimento, sabendo-se que a primeira inibe a secreção de insulina e a segunda inibe a atividade da insulina.(39)

O sono é um conhecido regulador da libertação de certas hormonas e a SAOS está associada a despertares noturnos e consequentemente a privação do sono.(5) Esta privação faz diminuir os níveis de leptina e aumentar os níveis de grelina com o consequente aumento do apetite, contribuindo para a alteração metabolismo da glucose.(5)

Assim, a evidência existente prova que os doentes com SAOS apresentam vários fatores de risco para o desenvolvimento de alterações do metabolismo da glucose sendo eles a inflamação, a obesidade, o SNA, o stress oxidativo, a hipóxia e a privação do sono.

### *3.1.2. Metabolismo dos lípidos*

Os doentes com SAOS apresentam níveis aumentados de colesterol total, LDL (lipoproteína de baixa densidade), HDL (lipoproteína de alta densidade) e triglicerídeos devido a estimulação da biossíntese de lípidos e a supressão da clearance de lipoproteínas.(8, 47)

A HIC induz o fator de transcrição SREBP-1 (Proteína de ligação ao elemento de resposta a esterol-1) responsável pela estimulação da transcrição de genes relacionados com a síntese de lípidos nomeadamente o gene da desaturase 1c do esterol coenzima A ( $\Delta$ -9-desaturase 1c) responsável pela síntese de ácidos gordos.(8, 48) Para além disso, inibe a depuração de lipoproteínas ricas em triglicerídeos pela supressão da atividade da lipoproteína lípase (LPL) e

suprime a captação de triglicerídeos pelo tecido adiposo por um mecanismo LPL dependente.(8, 48) Isto ocorre porque a HIC provoca diminuição de um importante recetor nuclear, o PPAR- $\alpha$  (recetor alfa ativado por proliferadores de peroxissoma) envolvido na regulação da atividade transcricional de múltiplos genes incluindo da LDL.(49)

Adicionalmente à HIC, também o estado inflamatório, particularmente certas citocinas como a IL-1, podem alterar o metabolismo do colesterol e LDL através das células endoteliais vasculares.(50)

Na SAOS, não há apenas aumento dos lípidos como também há uma oxidação aumentada destes o que é um estímulo acrescido para a aterosclerose.(15) De facto, Feres et al (2015) mostraram haver níveis elevados de LDL oxidado nestes doentes, uma marca de peroxidação lipídica.(51) Esta oxidação deve-se ao aumento das espécies reativas de oxigénio e à diminuição da paraoxonase-1 (PON1) - enzima que protege as lipoproteínas da oxidação.(15) Yadav et al (2014) mostraram haver níveis mais baixos de PON1 no grupo com SAOS, e que esta se relacionava com aumento do TNF- $\alpha$ , revelando a influência da inflamação no processo.(45)

Numa situação de stress oxidativo e estado inflamatório sistémico, a HDL pode perder a sua capacidade de proteger o sistema cardiovascular através das suas funções anti-inflamatória, anti-oxidante, anti-trombótica e de proteção das células endoteliais, com consequente aumento do risco cardiovascular.(5)

Resumindo, a evidência atual explica o papel importante da HIC e stress oxidativo no estabelecimento de dislipidemia nestes doentes. São precisos, contudo, mais estudos para explicar em concreto o papel da inflamação.

### 3.1.3. Hipertensão arterial

A SAOS foi identificada como fator de risco independente para o desenvolvimento de hipertensão arterial (HTA) e é considerada a causa secundária mais comum de hipertensão resistente.(52-54) Está presente em 30 a 50% dos doentes com HTA e em 2/3 dos doentes com HTA resistente, sendo que a severidade da HTA correlaciona-se com a severidade da SAOS.(12, 55) A prevalência de HTA em doentes com SAOS chega aos 80%, havendo um risco de 1-4% de desenvolver HTA por cada evento por hora de sono.(6, 56)

Numa pessoa saudável a pressão arterial (PA) durante a noite é menor do que durante o dia (redução de cerca de 10%-20%), no entanto, na SAOS a HTA que se desenvolve numa fase inicial é caracterizada por um padrão *nondipping*.(5, 15, 29) O padrão *nondipping* consiste numa diminuição da PA noturna inferior a 10% ou ausência completa da queda noturna da PA,

e é uma marca do aumento do tónus simpático.(54) O padrão *nondipping* é considerado um marcador de mau prognóstico, estando associado a um risco maior de eventos cardiovasculares.(57)

Mokhlesi et al (2014) demonstraram que o aparecimento de HTA se correlaciona mais com eventos de apneia ocorridos durante a fase REM (movimento rápido dos olhos) do sono, do que na fase Não REM (movimento não rápido dos olhos), talvez por haver maior ativação simpática e maiores necessidades metabólicas.(58)

Na SAOS a longo prazo, as alterações sistémicas decorrentes da ativação do SNS, da ativação do sistema RAA e da disfunção endotelial levam a que a HTA se torne não só noturna mas sim sustentada tornando-se progressivamente mais severa e refratária a fármacos.(15, 54, 55)

Durante a noite, o fluido retido por ação do SNA e da aldosterona, devido à diminuição da força da gravidade que o mantém na fase diurna nos membros inferiores, acumula-se nas partes superiores nomeadamente no pescoço e região peri-faríngea aumentando ainda mais a resistência das vias aéreas e agravando assim a SAOS.(54) Este fenómeno é particularmente evidente nos doentes com hipertensão resistente a fármacos.(54)

Estão reportadas correlações entre os níveis plasmáticos de aldosterona (PAC) e a severidade da SAOS, principalmente em doentes com hipertensão resistente, sendo esta associação reforçada pelo facto do uso de espironolactona (antagonista da aldosterona) melhorar o IHA e a HTA resistente.(5, 6, 59)

A hipertensão também está envolvida no desenvolvimento de inflamação sistémica. Num estudo realizado por Ulasli et al (2015) foi demonstrado que indivíduos com padrão *nondipping* tinham maiores níveis de mediadores inflamatórios como IL-2.(60)

Apesar de toda a evidência a favor, a correlação entre SAOS e hipertensão arterial tem sido posta em causa, nomeadamente num estudo original publicado recentemente no qual os autores concluíram que a SAOS por si só não pode ser considerada um fator de risco independente para hipertensão, principalmente para hipertensão refratária, uma vez que na amostra usada outros fatores de risco para HTA estavam presentes em maior percentagem nos doentes com SAOS comparado com o grupo controlo, como obesidade e idade avançada.(61)

Concluindo, a relação direta e independente entre SAOS e hipertensão ainda deixa algumas dúvidas devido ao potencial efeito confundidor de outras variáveis. No entanto, a maioria dos estudos atuais comprovam a existência de uma associação e apresentam como principais contribuidores o SNA e o sistema RAA.

### 3.2. Insuficiência Cardíaca

A SAOS representa um fator de risco para insuficiência cardíaca (IC) tanto em homens como em mulheres.(62)

Durante os eventos de AOS, a pressão intratorácica negativa necessária para abrir a via aérea superior tem efeitos deletérios porque aumenta o gradiente de pressão transmural auricular e ventricular no coração.(5) Este aumento do gradiente provoca aumento da pós carga do ventrículo esquerdo, o que aumentando as necessidades de oxigênio do miocárdio e no contexto de hipóxia leva a consequente queda do rendimento cardíaco, a diminuição do volume de ejeção, e a longo prazo a remodelação cardíaca com hipertrofia.(63)

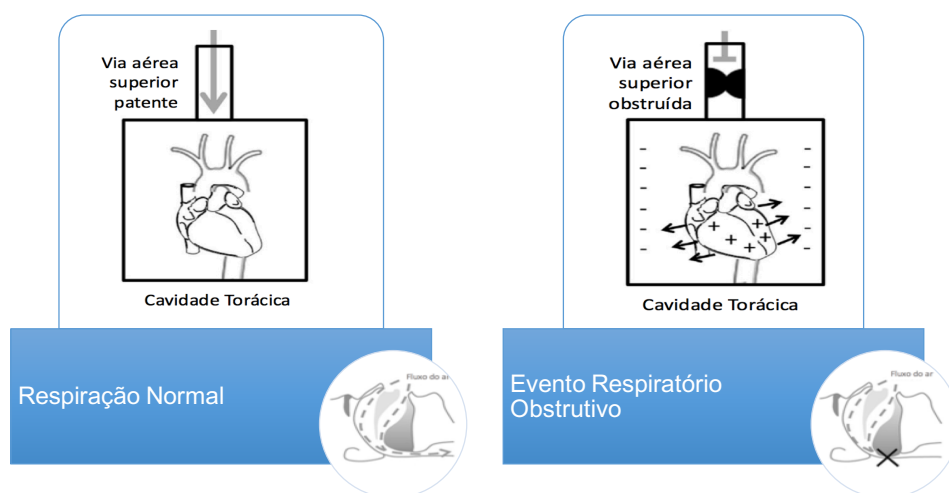


Figura 2. Alteração das pressões intratorácicas no evento obstrutivo. Adaptado de Linz et al (73)

Para além da pressão intratorácica alterada, existem outros mecanismos que contribuem para o desenvolvimento da IC na SAOS por lesão do miocárdio. A diminuição da entrega de oxigênio e o stress oxidativo provocam lesão direta dos miócitos diminuindo o desempenho cardíaco.(29) A hipertensão e a taquicardia associadas à hiperestimulação simpática contribuem para o processo lesivo.(29) Por fim, também os níveis elevados de aldosterona apresentados nestes doentes têm efeitos importantes pois, atuando através dos recetores mineralocorticóides provocam fibrose miocárdica intersticial.(64)

Posteriormente, a disfunção progressiva do ventrículo esquerdo leva a um aumento da pressão pós capilar pulmonar, que em conjunto com a vasoconstrição pulmonar decorrente da hipóxia provocam remodelação vascular progressiva e consequentemente levam ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HTP).(65) A HTP provoca aumento da pós-carga e

consequentemente disfunção do ventrículo direito.(65) Concomitantemente ocorre um aumento da pré-carga pelo aumento do retorno venoso à aurícula direita devido à pressão intratorácica negativa, que contribui para a disfunção cardíaca direita.(66) À medida que aumenta a carga no ventrículo direito há um deslocamento do septo interventricular para a esquerda que vai levar a uma diminuição do volume do ventrículo esquerdo, acarretando uma diminuição do enchimento diastólico o que contribui adicionalmente para a diminuição do débito cardíaco.(66)

Em doentes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, a SAOS não tratada constitui um fator de risco independente com pior prognóstico e risco de morte, pelo que é importante o reconhecimento de sintomas que alertem para esta doença, nomeadamente a sonolência diurna.(67, 68) Quanto mais severa a SAOS, maior o risco para doentes com IC.(69)

A evidência é coincidente no que concerne à associação de SAOS com risco de IC sendo os mecanismos fisiopatológicos conhecidos.

### **3.3. Arritmias Cardíacas**

#### **3.3.1 Fibrilação Auricular**

Apesar de ser difícil correlacionar o aparecimento de Fibrilação auricular (FA) com a SAOS, devido ao grande número de comorbilidades precipitantes comuns que habitualmente está presente nestes doentes, a SAOS está descrita como fator de risco independente para fibrilação auricular.(5, 70) Chao et al (2014) mostraram que há um aumento do risco de FA mesmo na ausência de outras comorbilidades como IC, HTA, obesidade e DM.(71) A SAOS foi identificada em cerca de três quartos dos doentes com FA e função sistólica ventricular esquerda preservada, e a proporção de doentes com SAOS é superior entre os doentes com FA numa fase mais avançada (paroxística muito frequente ou persistente).(72)

Vários estudos têm demonstrado que a pressão torácica negativa durante os eventos respiratórios obstrutivos é o fator mais relevante para a iniciação e perpetuação da FA.(1) A pressão intratorácica negativa aplica forças nas paredes do coração resultando em distensão aguda, particularmente da aurícula por ter paredes mais finas, levando a alterações arritmogénicas agudas desta cavidade cardíaca nomeadamente extrassístoles supraventriculares que parecem ser essenciais para o aparecimento de FA.(73, 74)

A longo prazo, estas alterações, tal como ocorre na IC, em conjunto com todas as alterações sistémicas decorrentes da SAOS como hipoxemia, ativação do SNS, inflamação sistémica,

stress oxidativo e hipertensão arterial provocam lesão miocárdica, aumento dos níveis de péptido natriurético auricular e promovem remodelação da aurícula com alargamento e fibrose que pode levar à perpetuação da FA.(1, 75) De facto, Iwasaki et al (2014), usando modelos animais (ratos), mostraram que as alterações da condução estão associadas à fibrose dos tecidos da aurícula e à remodelação da expressão de connexina-43 (lateralização e redução da expressão) – proteína transmembranar essencial para a despolarização coordenada do músculo cardíaco.(76)

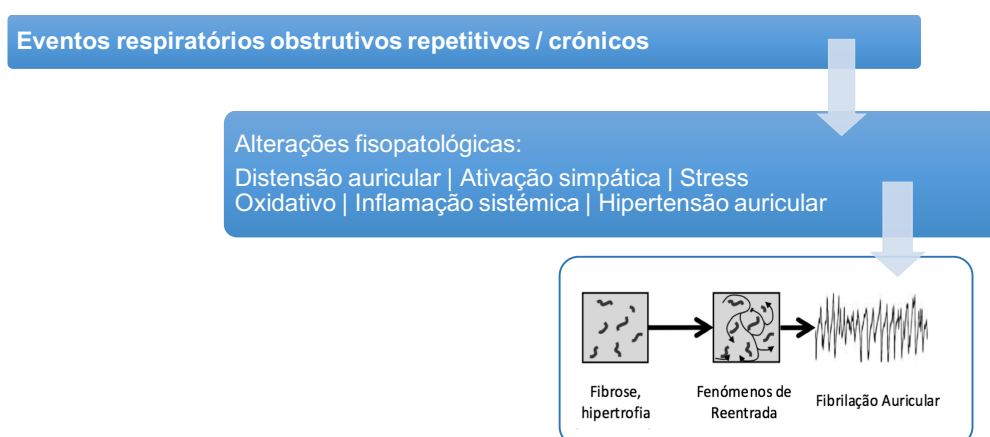


Figura 3. Mecanismos de arritmogenicidade auricular durante os eventos respiratórios obstrutivos crónicos/repetitivos. Adaptado de Linz et al (73)

As alterações arritmogénicas decorrentes da remodelação resultam de um encurtamento do período refratário efetivo auricular (PRA) e diminuição da velocidade de condução.(73, 77) Consequentemente há um aumento do intervalo excitável, um aumento do potencial de ondas de reentrada e aumento do risco de extrassístoles supraventriculares, justificando o aparecimento e sustentação de FA.(73)

A SAOS parece não só influenciar a iniciação e perpetuação da FA, mas também a resposta ao tratamento. A falta de resposta às terapêuticas anti-arrítmicas é mais frequente nos doentes com SAOS severa do que em casos de doença moderada.(72) Para além disso, o risco de recorrência após tratamento de FA, com anti-arrítmicos, cardioversão ou ablação por catéter, parece ser superior na presença de SAOS.(1, 78)

Linz et al (2015) estudaram a vulnerabilidade à recorrência de FA após cardioversão elétrica em doentes com SAOS e mostraram que para além de doentes com eventos respiratórios obstrutivos agudos terem uma reincidência aumentada de FA, também mostraram que a otimização da via aérea através da inserção de um simples tubo nasofaríngeo já reduz a recorrência.(79)



Concluindo, a evidência atual sustenta uma relação causal entre SAOS e FA que ocorre através de mecanismos fisiopatológicos complexos, muitos dos quais coincidem com os que levam ao desenvolvimento de IC.

A FA em conjunto com todas as alterações sistêmicas como inflamação, disfunção endotelial e stress oxidativo, aumenta o risco de acidente vascular cerebral, tornando-se pertinente pensar se não seria lícito adicionar a SAOS como mais um fator de risco no cálculo do CHA2DS2-VASc para a decisão da terapêutica de prevenção de eventos isquémicos (anticoagulante ou anti-agregante), tal como já defendido por alguns autores.(80)

### 3.3.2. Arritmias Ventriculares

A SAOS tem sido associada ao aparecimento de arritmias ventriculares.(1) Os mecanismos responsáveis pelo aparecimento destas arritmias são coincidentes com os que levam ao desenvolvimento de FA, nomeadamente a remodelação cardíaca, inflamação sistémica, stress oxidativo, e principalmente a ativação exagerada do SNS.(81)

Em doentes com SAOS surgem com frequência preditores de arritmias ventriculares no ECG, sendo os mais frequentemente encontrados as extrassístoles ventriculares, prolongamento ou encurtamento do Qtc, ondas T *alternans* e aumento do intervalo PR.(82)

A presença de arritmias ventriculares aumenta o risco de morte súbita e de facto, um risco aumentado de morte súbita tem sido associado com a presença de SAOS.(1, 82) Parece, tal como já referido, que a principal causa se deve às alterações do SNS que ocorrem durante os episódios de AOS, sendo que nestes doentes a maior incidência de morte súbita ocorre entre a meia noite e as 6 horas da manhã enquanto os doentes estão a dormir, enquanto que na população geral ocorre entre as 6h e o meio dia, altura em que há uma maior estimulação fisiológica do SNS.(83) Durante os episódios de apneia há uma ativação do sistema nervoso simpático e libertação de catecolaminas, consequentemente há aumento da pressão arterial e taquicardia que aumentam as necessidades do coração.(9, 82) Como tudo isto ocorre num momento em que a oxigenação arterial está baixa há suscetibilidade para isquemia do miocárdio e para potenciais arritmias com consequente risco de morte súbita.(9)

O risco de morte súbita parece ter correlação com a gravidade dos parâmetros que caracterizam a doença como o AHI e a dessaturação de oxigénio noturna.(9)

### 3.4. Doença Coronária

Existe uma elevada prevalência de doença coronária (DC) em doentes com SAOS, sem predileção de género.(84) No entanto, como há uma grande proporção de doentes com SAOS que apresentam outros fatores de risco para aterosclerose, incluindo hipertensão, obesidade e diabetes, torna-se difícil avaliar o efeito independente da SAOS na aterosclerose.(8)

Num estudo de coorte de doentes com DC submetidos a revascularização, concluíram que dois terços dos doentes tinham SAOS, mas estes doentes tinham também maior prevalência de obesidade, hipertensão e diabetes.(85) No mesmo estudo, doentes com SAOS e DC apresentavam um perfil de DC mais severo, a saber maior necessidade de revascularização cirúrgica.(85)

A aterosclerose é a condição patológica subjacente à doença coronária.(8) Num estudo retrospectivo com Angio-TAC, Sharma et al (2012) detetaram que placas não calcificadas e mistas (as mais relacionadas com a instabilidade das placas e por isso mais implicadas na rutura e na instabilização da DC) são mais prevalentes em doentes com SAOS do que sem SAOS.(86) Neste estudo concluíram também que a SAOS está associada a uma maior severidade de estenose e ao envolvimento de um maior número de vasos.(86)

O mecanismo que leva à formação de placas de aterosclerose na SAOS é complexo incluindo as alterações sistémicas relacionadas com esta entidade como inflamação, stress oxidativo, disfunção endotelial, hiperestimulação do SNS, dislipidemia, hipercoagulabilidade e hipertensão.(87)

A HIC associada à SAOS é um fator causal independente de aterosclerose, no entanto, é um fator aterosclerótico mais fraco do que uma dieta rica em colesterol precisando de mais tempo para desenvolver lesões avançadas. Para além disso, estes dois fatores provocam lesões histologicamente diferentes o que sugere haver processos patológicos e mecanismos subjacentes diferentes.(88)

A inflamação é um dos mecanismos mais importantes na aterosclerose, já que contribui para a iniciação, crescimento e rutura de placas de aterosclerose mas o papel de cada uma das citocinas inflamatórias no desenvolvimento da lesão aterosclerótica permanece desconhecido.(29, 87, 89) Parece haver um papel importante do TNF- $\alpha$ , da IL-6, e também do fator de transcrição nuclear NF- $\kappa$ B.(8) Este último, induz a produção de mais mediadores inflamatórios e de moléculas de adesão intracelulares e vasculares, facilitando a aterogénese e lesão endotelial.(89)

O stress oxidativo devido à consequente disfunção endotelial e peroxidação lipídica, apresenta-se também como um importante precursor para aterosclerose.(15, 24)

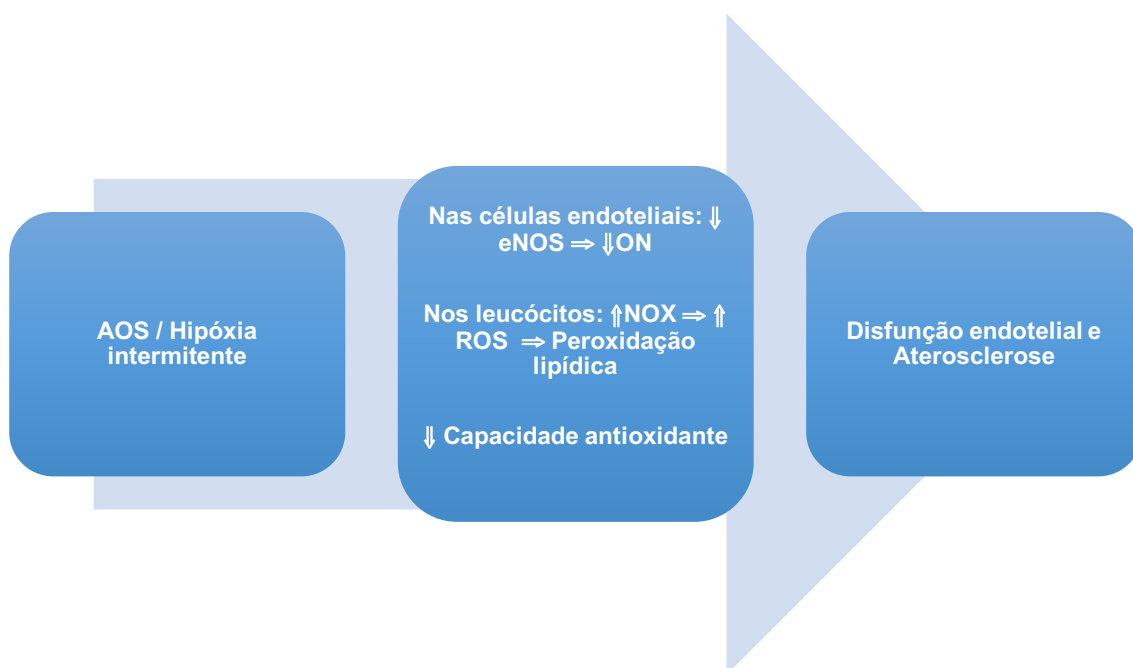


Figura 4. Papel da stress oxidativo na aterosclerose. eNos, Sintase endotelial de oxido nítrico; ON, Oxido Nítrico; NOX, NADPH oxidase; ROS, Espécies reativas de oxigénio. Adaptado de Eisele et al (15)

A doença coronária apresenta um elevado risco de síndrome coronário agudo, e esse risco multiplica durante os eventos de apneia obstrutiva.(87) O aumento das necessidades do miocárdio em consequência principalmente do aumento da pós-carga aquando da pressão intratorácica negativa, já referido anteriormente noutras secções, e o aumento agudo da estimulação do SNS aguda, num momento de hipoxemia que impede o fornecimento adequado de oxigénio ao miocárdio em esforço são potenciadores deste processo.(87)

Para além disto, a SAOS aumenta o risco de complicações das síndromes coronárias agudas.(90, 91) Buchner et al (2013) num estudo prospetivo observaram que após enfarte as áreas enfartadas são maiores e há menor redução dessas áreas ao longo do tempo nos doentes com distúrbios da ventilação no sono (apneia obstrutiva do sono ou apneia central) sugerindo que contribuem para uma maior expansão das áreas enfartadas e para uma pior recuperação que auxilia no desenvolvimento de disfunção ventricular.(92) Observaram também que doentes com distúrbios da ventilação no sono após enfarte agudo do miocárdio (EAM) ficam com maior carga anginosa e demonstram menor satisfação com o tratamento.(92) Uma vez que a redução da área enfartada é um dos principais objetivos após um enfarte agudo do miocárdio e havendo evidência de que a SAOS pode influenciar na recuperação dos tecidos, torna-se essencial ser diagnosticada e tratada precocemente após um EAM.(92)

Concluindo, atualmente a evidência existente corrobora a hipótese de associação entre SAOS e DC e são razoavelmente bem conhecidos os mecanismos envolvidos, talvez com exceção para o papel de cada uma das citocinas no desenvolvimento das placas de aterosclerose, sendo um campo potencial para futuros estudos.

## 4. Impacto do Tratamento

Existem várias modalidades de tratamento nas quais se inclui a correção dos fatores agravantes ou predisponentes como: evicção de álcool, cafeína ou outros estimulantes antes de dormir, praticar exercício físico, evitar sestas durante o dia, descontinuar drogas sedativas como benzodiazepinas, controlar a obesidade, alteração postural e da cama (manter elevada entre 30-60°) e aliviar a obstrução nasal.(5)

O tratamento mais efetivo é a terapêutica com pressão positiva, sendo que o método padrão mais usado é a aplicação de pressão positiva contínua na via aérea – CPAP.(9, 89) O que faz é aplicar uma pressão positiva que funciona como tala para impedir o colapso e estreitamento da via aérea durante o sono, assim evitando a apneia e a consequente hipóxia.(89)

Embora sejam bem conhecidos os benefícios do CPAP, a sua eficácia encontra-se limitada pela baixa adesão por parte dos doentes devido aos efeitos secundários como secura nasal e claustrofobia.(93) É considerada adesão o uso de mais de 4 horas por noite em mais do que 70% das noites, no entanto, este valor não parece ser suficiente para todas as potenciais melhorias.(93) Quanto maior a duração do uso maiores vão ser as melhorias na qualidade de vida, na qualidade do sono e no risco cardiovascular.(93)

Está demonstrado que o tratamento com CPAP melhora os sintomas da SAOS nomeadamente a sonolência diurna, fragmentação do sono, depressão, dificuldades de concentração e disfunção cognitiva.(93) Mas para além disso, tem surgido evidência quanto à redução do risco cardiovascular.(93)

O melhor tratamento é sem dúvida o CPAP, no entanto, nos doentes que não o toleram, uma alternativa é usar o dispositivo de reposição mandibular que na prática apresenta a mesma eficácia porque apesar do efeito ser menor a adesão é maior pelo que acaba por ter eficácia semelhante ao CPAP.(9, 93) Galic et al (2015) no seu estudo com doentes com SAOS ligeiro a moderado mostraram que o dispositivo de reposição mandibular é realmente eficaz na redução de sintomas e que tem efeitos na redução dos parâmetros de risco cardiovascular.(94)

Palma et al (2015) num estudo onde avaliaram os efeitos do CPAP na VFC, marcador da modulação autonómica cardíaca, detetaram que esta terapêutica a longo prazo leva a grande melhoria da disfunção autonómica destes doentes.(95)

As terapêuticas de pressão positiva parecem diminuir progressivamente os níveis de PCR, de moléculas de adesão, refletindo uma melhoria do estado inflamatório.(29, 89) Para além disso, consegue melhorar ou até eliminar o stress oxidativo, diminui a libertação de superóxido pelos

leucócitos, e aumenta os níveis circulantes de nitrito e nitrato que refletem o aumento de ON.(15)

#### **4.1. Impacto nas manifestações clínicas**

##### **4.1.1. Impacto no metabolismo da glicose**

O CPAP, provavelmente ao melhorar os mecanismos intermédios que levam à alteração do metabolismo da glucose, está associado a uma melhoria da resistência à insulina, no entanto, esta melhoria parece ser particularmente evidente em doentes mais graves e obesos, e apenas a longo prazo, sendo necessário um tratamento de mais de 3 meses e utilização de mais de 4h/noite para surtir efeitos.(96)

##### **4.1.2. Impacto no metabolismo dos lípidos**

Numa meta-análise recente, Lin et al (2015) concluíram que o CPAP ao eliminar a hipóxia intermitente e a hiperatividade simpática diminui os níveis de LDL e triglicerídeos.(97) Para além disso, ao reduzir a sonolência diurna, poderá haver uma maior adesão à prática de exercício físico que também será benéfico para o perfil lipídico.(97) No entanto, existem estudos contraditórios tal como o de Xu et al (2014) que concluíram que o CPAP apenas melhora o colesterol total, não tendo efeito particular no LDL e triglicerídeos.(98)

Contudo, evidência, ainda que limitada, revela que os benefícios neste campo não são só encontrados com a utilização do CPAP. Li et al (2014) mostraram que a uvulopalatofaringoplastia provoca igualmente melhorias no perfil lipídico.(99)

##### **4.1.3. Impacto na Hipertensão**

A ausência de episódios de apneia obstrutiva do sono com o uso do CPAP alivia instantaneamente as alterações hemodinâmicas, químicas e autonómicas, e parece que principalmente a redução da ativação do SNA está relacionada com a melhoria da pressão arterial.(5, 12) A terapêutica com CPAP reduz a pressão sistólica e diastólica noturnas, e a longo prazo reduz também a diurna.(6, 100)

Parece que quanto mais grave é a SAOS maior é a diminuição da pressão arterial.(101) Uma meta-análise analisou o efeito da CPAP na hipertensão e concluiu que a diferença média das pressões sistólicas e diastólicas foram, respetivamente, 2.2 e 1.9 mmHg durante o dia, e 3.8 e 1.8 mmHg durante a noite.(101) Outra meta-análise mostrou que no caso de hipertensão

resistente, o CPAP reduz em média as pressões sistólicas e diastólicas, respetivamente, -7,2 mmHg e -4,99 mmHg, mostrando que a redução é maior do que no caso de doentes com hipertensão não resistente.(102) No entanto, mesmo reduções modestas da hipertensão estão associadas a uma redução substancial do risco cardiovascular.(102)

Ainda que o CPAP pareça ter grande influência na PA, alguns estudos têm demonstrado também resultados favoráveis com o uso de fármacos anti hipertensores.(103) O melhor parece ser a associação dos dois, o CPAP e farmacoterapia anti-hipertensiva.(103) Para além disso, devido à retenção de líquidos prejudicar a SAOS, a combinação de terapêutica anti-hipertensiva com antagonista do recetor mineralocorticóide para além de diminuir a pressão arterial, também reduz o IHA e a dessaturação noturna.(12)

#### *4.1.4. Impacto na Insuficiência Cardíaca*

O tratamento da SAOS diminui a mortalidade nos doentes com IC, independentemente dos fatores confundidores.(6, 68, 104) O tratamento com CPAP melhora a função sistólica ventricular esquerda e direita com melhoria do débito cardíaco.(69)

Kourouklis et al (2012) demonstraram melhoria da função sistólica, diminuição (de mais de 10%) do volume telessistólico do ventrículo esquerdo sugerindo uma remodelação reversa deste, e alterações geométricas do coração direito que refletem uma melhor hemodinâmica pulmonar.(105)

#### *4.1.5. Impacto na FA*

A terapêutica com CPAP reduz o risco de recorrência de FA após terapêutica, reduz a necessidade de recorrer a fármacos anti-arrítmicos e reduz a taxa de progressão de FA paroxística para FA persistente.(72, 106) Doentes sem terapêutica CPAP têm um risco duas vezes superior de recorrência de FA em relação aos doentes a usar CPAP.(106)

#### *4.1.6. Impacto na DAC*

A diminuição do stress oxidativo, a diminuição dos fatores inflamatórios e melhoria da disfunção endotelial e perfil lipídico atrasam a progressão da aterosclerose.(91) A diminuição do tónus simpático e da pressão arterial reduzem as necessidades do miocárdio.(91) Por fim, a correção da hipoxemia e a atenuação da pressão intratorácica negativa diminui o stress das paredes do coração.(91)

Assim, o CPAP ao diminuir os episódios de apneia e consequentemente melhorando todas as alterações sistémicas e diminuindo as necessidades do miocárdio atrasa a progressão das

placas de aterosclerose e diminui os eventos coronários.(91, 107) Para além disso, também diminui o risco de complicações como necessidade de revascularização após enfarte do miocárdio.(91, 107) Desta forma, existe um efeito aditivo benéfico do CPAP no tratamento dos síndromes coronárias, mostrando a importância de rastrear SAOS nestes doentes para instituir terapêutica o mais rapidamente possível.



## Conclusão

A relação entre SAOS e risco cardiovascular é muito difícil de comprovar, sendo uma relação muito complexa. Existe uma grande percentagem de obesidade nestes doentes contribuindo para uma grande parte do risco cardiovascular, tornando-se difícil correlacionar os efeitos independentes no risco.

Tal como tinha sido proposto, foi revisto neste trabalho o papel da síndrome de apneia obstrutiva do sono no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, podendo-se concluir que as alterações autonómicas, o sistema renina-angiotensina-aldosterona, a disfunção endotelial e a inflamação são alterações sistémicas que ocorrem nesta síndrome e que através de vários mecanismos contribuem para a elevada prevalência de síndrome metabólico, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas e doença coronária relatada nestes doentes.

O conhecimento da fisiopatologia que associa a SAOS a doença cardiovascular reveste-se de elevada relevância, dado que pode permitir desenvolver melhores abordagens terapêuticas. Apesar de numerosas evidências acumuladas ao longo dos anos e desta revisão ter permitido elucidar alguns mecanismos fisiopatológicos acredita-se que sejam precisos mais estudos nesta área uma vez que persistem algumas lacunas e controvérsias.

Para terminar, salienta-se a importância da implementação de medidas de rastreio eficazes que permitam uma deteção precoce da SAOS, quer na população geral quer em doentes já com patologia cardiovascular (p.ex. pós-EAM), para ser possível iniciar medidas que previnam o seu aparecimento ou agravamento, uma vez que o tratamento da SAOS está associado, como foi visto, a uma redução das consequências deletérias no sistema cardiovascular.

## Referências Bibliográficas

1. Mansukhani MP, Wang S, Somers VK. Sleep, death, and the heart. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2015;309(5):H739-49.
2. Khoury J, Doghramji K. Primary Sleep Disorders. *The Psychiatric clinics of North America*. 2015;38(4):683-704.
3. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):1311-22.
4. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *Journal of Thoracic Disease*. 2015;7(5):920-9.
5. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *Journal of human hypertension*. 2015;29(12):705-12.
6. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *European Respiratory Journal*. 2013;41(3):523-38.
7. Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L, Bi Y. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *International Journal of Cardiology*. 2013;169(3):207-14.
8. Song D, Fang G, Greenberg H, Liu SF. Chronic intermittent hypoxia exposure-induced atherosclerosis: a brief review. *Immunologic research*. 2015;63(1-3):121-30.
9. Linz D, Woehrle H, Bitter T, Fox H, Cowie M, Böhm M, et al. The importance of sleep-disordered breathing in cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol*. 2015:1-14.
10. Pham LV, Schwartz AR. The pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):1358-72.
11. Vaz AP, Drummond M, Caetano Mota P, Severo M, Almeida J, Carlos Winck J. Tradução do Questionário de Berlim para língua Portuguesa e sua aplicação na identificação da SAOS numa consulta de patologia respiratória do sono. *Revista portuguesa de pneumologia*. 2011;17(2):59-65.
12. Floras JS. Hypertension and Sleep Apnea. *The Canadian journal of cardiology*. 2015;31(7):889-97.
13. Monaco A, Cattaneo R, Mesin L, Fiorucci E, Pietropaoli D. Evaluation of autonomic nervous system in sleep apnea patients using pupillometry under occlusal stress: a pilot study. *Cranio : the journal of craniomandibular practice*. 2014;32(2):139-47.
14. Gammoudi N, Ben Cheikh R, Saafi MA, Sakly G, Dogui M. Cardiac autonomic control in the obstructive sleep apnea. *The Libyan journal of medicine*. 2015;10:26989.
15. Eisele HJ, Markart P, Schulz R. Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, and Cardiovascular Disease: Evidence from Human Studies. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2015;2015:608438.
16. Fung ML. Expressions of angiotensin and cytokine receptors in the paracrine signaling of the carotid body in hypoxia and sleep apnea. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2015;209:6-12.
17. Palma JA, Iriarte J, Fernandez S, Valencia M, Alegre M, Artieda J, et al. Characterizing the phenotypes of obstructive sleep apnea: clinical, sleep, and autonomic features of obstructive sleep apnea with and without hypoxia. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2014;125(9):1783-91.
18. Barcelo A, Pierola J, Esquinas C, de la Pena M, Arque M, Alonso-Fernandez A, et al. Relationship between aldosterone and the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: effect of continuous positive airway pressure treatment. *PloS one*. 2014;9(1):e84362.
19. Nishijima T, Tajima K, Takahashi K, Sakurai S. Elevated plasma levels of soluble (pro)renin receptor in patients with obstructive sleep apnea syndrome: association with polysomnographic parameters. *Peptides*. 2014;56:14-21.
20. Linz D, Mahfoud F, Linz B, Hohl M, Schirmer SH, Wirth KJ, et al. Effect of obstructive respiratory events on blood pressure and renal perfusion in a pig model for sleep apnea. *American journal of hypertension*. 2014;27(10):1293-300.

21. Zalucky AA, Nicholl DD, Hanly PJ, Poulin MJ, Turin TC, Walji S, et al. Nocturnal hypoxemia severity and renin-angiotensin system activity in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(7):873-80.
22. Lykouras D, Theodoropoulos K, Sampsonas F, Lagiou O, Lykouras M, Spiropoulou A, et al. The impact of obstructive sleep apnea syndrome on renin and aldosterone. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2015;19(21):4164-70.
23. Hoyos CM, Melehan KL, Liu PY, Grunstein RR, Phillips CL. Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature. *Sleep medicine reviews*. 2015;20:15-26.
24. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(8):1983-92.
25. Olafiranye O, Kip KE, Rhinehart Z, Mulukutla SR, Aiyer A, Strollo PJ, et al. Impact of race and obesity on arterial endothelial dysfunction associated with sleep apnea: Results from the Heart SCORE study. *Int J Cardiol*. 2015;201:476-8.
26. Altintas N, Mutlu LC, Akkoyun DC, Aydin M, Bilir B, Yilmaz A, et al. Effect of CPAP on New Endothelial Dysfunction Marker, Endocan, in People With Obstructive Sleep Apnea. *Angiology*. 2015.
27. Jafari B, Elias JA, Mohsenin V. Increased plasma YKL-40/chitinase-3-like-protein-1 is associated with endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *PloS one*. 2014;9(5):e98629.
28. Kanbay A, Kaya E, Buyukoglan H, Kaya MG, Simsek ZO, Tutar N, et al. Correlation between pentraxin-3 and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. *Annals of thoracic medicine*. 2015;10(3):199-203.
29. May AM, Mehra R. Obstructive sleep apnea: role of intermittent hypoxia and inflammation. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2014;35(5):531-44.
30. de Lima FF, Mazzotti DR, Tufik S, Bittencourt L. The role inflammatory response genes in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Sleep Breath*. 2015.
31. Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V. Inflammation in sleep apnea: an update. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2015;16(1):25-34.
32. Asker S, Asker M, Sarikaya E, Sunnetcioglu A, Aslan M, Demir H. Oxidative stress parameters and their correlation with clinical, metabolic and polysomnographic parameters in severe obstructive sleep apnea syndrome. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(7):11449-55.
33. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Kritikou I, Basta M, Bixler EO. Gender differences in the association of sleep apnea and inflammation. *Brain, behavior, and immunity*. 2015;47:211-7.
34. Korkmaz M, Korkmaz H, Kucuker F, Ayyildiz SN, Cankaya S. Evaluation of the association of sleep apnea-related systemic inflammation with CRP, ESR, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:477-81.
35. Andaku DK, D'Almeida V, Carneiro G, Hix S, Tufik S, Togeiro SM. Sleepiness, inflammation and oxidative stress markers in middle-aged males with obstructive sleep apnea without metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Respiratory research*. 2015;16:3.
36. Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging and disease*. 2015;6(2):109-20.
37. Xu S, Wan Y, Xu M, Ming J, Xing Y, An F, et al. The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*. 2015;15:105.
38. Wu WT, Tsai SS, Shih TS, Lin MH, Chou TC, Ting H, et al. The Association between Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Markers and Lipid Profiles. *PloS one*. 2015;10(6):e0130279.
39. Kent BD, McNicholas WT, Ryan S. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):1343-57.
40. Mesarwi OA, Sharma EV, Jun JC, Polotsky VY. Metabolic dysfunction in obstructive sleep apnea: A critical examination of underlying mechanisms. *Sleep and biological rhythms*. 2015;13(1):2-17.
41. Vale J, Manuel P, Oliveira E, Oliveira AR, Silva E, Melo V, et al. Obstructive sleep apnea and diabetes mellitus. *Revista portuguesa de pneumologia*. 2015;21(2):55-60.

42. Strand LB, Carnethon M, Biggs ML, Djousse L, Kaplan RC, Siscovick DS, et al. Sleep Disturbances and Glucose Metabolism in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *Diabetes care*. 2015;38(11):2050-8.
43. Briancon-Marjollet A, Weiszenstein M, Henri M, Thomas A, Godin-Ribuot D, Polak J. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetology & metabolic syndrome*. 2015;7:25.
44. Leon-Cabrera S, Arana-Lechuga Y, Esqueda-Leon E, Teran-Perez G, Gonzalez-Chavez A, Escobedo G, et al. Reduced systemic levels of IL-10 are associated with the severity of obstructive sleep apnea and insulin resistance in morbidly obese humans. *Mediators of inflammation*. 2015;2015:493409.
45. Yadav R, France M, Aghamohammadzadeh R, Liu Y, Hama S, Kwok S, et al. Impairment of high-density lipoprotein resistance to lipid peroxidation and adipose tissue inflammation in obesity complicated by obstructive sleep apnea. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(9):3390-8.
46. Wang X, Yu Q, Yue H, Zeng S, Cui F. Effect of Intermittent Hypoxia and Rimonabant on Glucose Metabolism in Rats: Involvement of Expression of GLUT4 in Skeletal Muscle. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2015;21:3252-60.
47. Nadeem R, Singh M, Nida M, Waheed I, Khan A, Ahmed S, et al. Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2014;10(5):475-89.
48. Drager LF, Jun JC, Polotsky VY. Metabolic consequences of intermittent hypoxia: relevance to obstructive sleep apnea. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2010;24(5):843-51.
49. Mirrakhimov AE, Ali AM. Pathobiology of obstructive sleep apnea-related dyslipidemia: focus on the liver. *ISRN cardiology*. 2013;2013:687069.
50. Klein RL, Ascencio JL, Mironova M, Huang Y, Lopes-Virella MF. Effect of inflammatory cytokines on the metabolism of low-density lipoproteins by human vascular endothelial cells. *Metabolism: clinical and experimental*. 2001;50(1):99-106.
51. Feres MC, Fonseca FA, Cintra FD, Mello-Fujita L, de Souza AL, De Martino MC, et al. An assessment of oxidized LDL in the lipid profiles of patients with obstructive sleep apnea and its association with both hypertension and dyslipidemia, and the impact of treatment with CPAP. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):342-9.
52. Guillot M, Sforza E, Achour-Crawford E, Maudoux D, Saint-Martin M, Barthélémy J-C, et al. Association between severe obstructive sleep apnea and incident arterial hypertension in the older people population. *Sleep Medicine*. 2013;14(9):838-42.
53. Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7(9):E298-310.
54. Marcus JA, Pothineni A, Marcus CZ, Bisognano JD. The role of obesity and obstructive sleep apnea in the pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Current hypertension reports*. 2014;16(1):411.
55. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension*. 2014;63(2):203-9.
56. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study 2000 2000-02-19 08:00:00. 479-82 p.
57. Sasaki N, Ozono R, Eda Hiro Y, Ishii K, Seto A, Okita T, et al. Impact of non-dipping on cardiovascular outcomes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993)*. 2015;37(6):449-53.
58. Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, Young T, Hla KM, Van Cauter E, et al. Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension. results of the Wisconsin Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(10):1158-67.

59. Lloberes P, Sampol G, Espinel E, Segarra A, Ramon MA, Romero O, et al. A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Journal of hypertension*. 2014;32(8):1650-7; discussion 7.
60. Sarinc Ulasli S, Sariaydin M, Gunay E, Halici B, Celik S, Koyuncu T, et al. Effects of nondipping pattern on systemic inflammation in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2015;19(4):1185-90.
61. Min HJ, Cho YJ, Kim CH, Kim da H, Kim HY, Choi JI, et al. Clinical Features of Obstructive Sleep Apnea That Determine Its High Prevalence in Resistant Hypertension. *Yonsei medical journal*. 2015;56(5):1258-65.
62. Ljunggren M, Byberg L, Theorell-Haglow J, Lindahl B, Michaelsson K, Lindberg E. Increased risk of heart failure in women with symptoms of sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 2016;17:32-7.
63. Koshino Y, Villarraga HR, Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, Leinveber P, et al. Changes in Left and Right Ventricular Mechanics During the Mueller Maneuver in Healthy Adults: A Possible Mechanism for Abnormal Cardiac Function in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(3):282-9.
64. Catena C, Colussi G, Brosolo G, Novello M, Sechi LA. Aldosterone and Left Ventricular Remodeling. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2015;47(13):981-6.
65. Kholdani C, Fares WH, Mohsenin V. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: is it clinically significant? A critical analysis of the association and pathophysiology. *Pulmonary circulation*. 2015;5(2):220-7.
66. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):119-27.
67. Bitter T, Westerheide N, Hossain S, Prinz C, Horstkotte D, Oldenburg O. Symptoms of sleep apnoea in chronic heart failure—results from a prospective cohort study in 1,500 patients. *Sleep Breath*. 2012;16(3):781-91.
68. Jilek C, Krenn M, Sebah D, Obermeier R, Braune A, Kehl V, et al. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(1):68-75.
69. Kasai T, Yumino D, Redolfi S, Su MC, Ruttanaumpawan P, Mak S, et al. Overnight Effects of Obstructive Sleep Apnea and Its Treatment on Stroke Volume in Patients With Heart Failure. *The Canadian journal of cardiology*. 2015;31(7):832-8.
70. Kwon Y, Gharib SA, Biggs ML, Jacobs DR, Jr., Alonso A, Duprez D, et al. Association of sleep characteristics with atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Thorax*. 2015;70(9):873-9.
71. Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, et al. Incidence and risk of atrial fibrillation in sleep-disordered breathing without coexistent systemic disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2014;78(9):2182-7.
72. Lavergne F, Morin L, Armitstead J, Benjafield A, Richards G, Woehrle H. Atrial fibrillation and sleep-disordered breathing. *J Thorac Dis*. 2015;7(12):E575-84.
73. Linz D, Linz B, Hohl M, Bohm M. Atrial arrhythmogenesis in obstructive sleep apnea: Therapeutic implications. *Sleep medicine reviews*. 2016;26:87-94.
74. Schlatzer C, Schwarz EI, Sievi NA, Clarenbach CF, Gaisl T, Haegeli LM, et al. Intrathoracic pressure swings induced by simulated obstructive sleep apnoea promote arrhythmias in paroxysmal atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;18(1):64-70.
75. Oza N, Baveja S, Khayat R, Houmsse M. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: understanding the connection. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2014;12(5):613-21.
76. Iwasaki Y-k, Kato T, Xiong F, Shi Y-F, Naud P, Maguy A, et al. Atrial Fibrillation Promotion With Long-Term Repetitive Obstructive Sleep Apnea in a Rat Model. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(19):2013-23.

77. Linz D, Schotten U, Neuberger HR, Bohm M, Wirth K. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2011;8(9):1436-43.
78. Goyal SK, Sharma A. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *World journal of cardiology*. 2013;5(6):157-63.
79. Linz D, Hohl M, Ukena C, Mahfoud F, Wirth K, Neuberger H-R, et al. Obstructive respiratory events and premature atrial contractions after cardioversion. *European Respiratory Journal*. 2015;45(5):1332-40.
80. Rivas M, Ratra A, Nugent K. Obstructive sleep apnea and its effects on cardiovascular diseases: a narrative review. *Anatolian journal of cardiology*. 2015;15(11):944-50.
81. Padeletti M, Zaca V, Mondillo S, Jelic S. Sleep-disordered breathing increases the risk of arrhythmias. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*. 2014;15(5):411-6.
82. Raghuram A, Clay R, Kumbam A, Tereshchenko LG, Khan A. A systematic review of the association between obstructive sleep apnea and ventricular arrhythmias. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2014;10(10):1155-60.
83. Zhang L, Hou Y, Po SS. Obstructive Sleep Apnoea and Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2015;4(1):14-8.
84. Zhao LP, Tan A, Tai BC, Loo G, Tan HC, Lee CH. Effects of gender on the prevalence of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2014;10(12):1279-84.
85. Glantz H, Thunström E, Herlitz J, Cederin B, Nasic S, Ejdebäck J, et al. Occurrence and Predictors of Obstructive Sleep Apnea in a Revascularized Coronary Artery Disease Cohort. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013;10(4):350-6.
86. Sharma S, Gebregziabher M, Parker AT, Abro JA, Armstrong AM, Schoepf UJ. Independent Association Between Obstructive Sleep Apnea and Noncalcified Coronary Plaque Demonstrated by Noninvasive Coronary Computed Tomography Angiography. *Clinical Cardiology*. 2012;35(10):641-5.
87. Cepeda-Valery B, Acharjee S, Romero-Corral A, Pressman GS, Gami AS. Obstructive sleep apnea and acute coronary syndromes: etiology, risk, and management. *Current cardiology reports*. 2014;16(10):535.
88. Fang G, Song D, Ye X, Mao SZ, Liu G, Liu SF. Chronic intermittent hypoxia exposure induces atherosclerosis in ApoE knockout mice: role of NF-kappaB p50. *The American journal of pathology*. 2012;181(5):1530-9.
89. Bouloukaki I, Mermigkis C, Kallergis EM, Moniaki V, Mauroudi E, Schiza SE. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular disease: The influence of C-reactive protein. *World journal of experimental medicine*. 2015;5(2):77-83.
90. Correia LCL, Souza AC, Garcia G, Sabino M, Brito M, Maraux M, et al. Obstructive Sleep Apnea Affects Hospital Outcomes of Patients with non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Sleep*. 2012;35(9):1241-5.
91. Garcia-Rio F, Alonso-Fernández A, Armada E, Mediano O, Lores V, Rojo B, et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(2):1328-35.
92. Buchner S, Satz A, Debl K, Hetzenecker A, Luchner A, Husser O, et al. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *2014-01-14 00:00:00*. 192-9 p.
93. Donovan LM, Boeder S, Malhotra A, Patel SR. New developments in the use of positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):1323-42.
94. Galic T, Bozic J, Ivkovic N, Gunjaca G, Kurir Ticinovic T, Dogas Z. Effects of mandibular advancement device treatment on arterial stiffness and glucose metabolism in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea: a prospective 1 year study. *Sleep Breath*. 2015.
95. Palma JA, Iriarte J, Fernandez S, Alegre M, Valencia M, Artieda J, et al. Long-term continuous positive airway pressure therapy improves cardiac autonomic tone during sleep in patients with

obstructive sleep apnea. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2015;25(4):225-32.

96. Martinez-Ceron E, Fernandez-Navarro I, Garcia-Rio F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep medicine reviews*. 2016;25:121-30.

97. Lin MT, Lin HH, Lee PL, Weng PH, Lee CC, Lai TC, et al. Beneficial effect of continuous positive airway pressure on lipid profiles in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2015;19(3):809-17.

98. Xu H, Yi H, Guan J, Yin S. Effect of continuous positive airway pressure on lipid profile in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):446-53.

99. Li L, Zhan X, Wang N, Pinto JM, Ge X, Wang C, et al. Does airway surgery lower serum lipid levels in obstructive sleep apnea patients? A retrospective case review. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2014;20:2651-7.

100. Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LKG, Amaro ACS, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of osa treatment on bp in patients with resistant hypertension: A randomized trial. *Chest*. 2013;144(5):1487-94.

101. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of cpap on blood pressure in patients with osa/hypopnea: A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014;145(4):762-71.

102. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, Cohen DL, Fedson AC, Gislason T, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2014;32(12):2341-50; discussion 50.

103. Hu X, Fan J, Chen S, Yin Y, Zrenner B. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2015;17(3):215-22.

104. Damy T, Margarit L, Noroc A, Bodez D, Guendouz S, Boyer L, et al. Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(9):1009-19.

105. Kourouklis SP, Vagiakis E, Paraskevaidis IA, Farmakis D, Kostikas K, Parissis JT, et al. Effective sleep apnoea treatment improves cardiac function in patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(1):157-62.

106. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, et al. Treatment of Obstructive Sleep Apnea Reduces the Risk of Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):300-5.

107. Capodanno D, Milazzo G, Cumbo M, Marchese A, Salemi A, Quartarone L, et al. Positive airway pressure in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*. 2014;15(5):402-6.